



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA**

**- CLÍNICA UNIVERSITÁRIA DE PSIQUIATRIA -**

**Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina**

***“Quais as associações entre depressão e obesidade?”***

**Orientador:** Professor Doutor Carlos Góis

**Autor:** José Luís Fernandes Pires

**2015/2016**

## **Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina**

### ***Quais as associações entre depressão e obesidade?***

#### **ABSTRACT**

The depressive disorder and obesity are two distinct pathological conditions, but with common pathophysiological bases.

The most relevant and consistent associations between these two diseases will be covered, synthetically, along this study. These are considered to be health problems with bidirectional associations, therefore, an effective therapeutic intervention must be carried out by a multidisciplinary team, composed by psychiatrists, endocrinologists, psychologists, dietitians and general practitioners.

Internal factors, such as changes on the hypothalamus-pituitary axe, leptin, immunity system or even the microbiotic flora of each human being, allied to external factors, such as stress and its individual management or the excessive competitiveness of our society, are pointed as possible common points of these two conditions.

In the competitive society we live in, a potentially initial and common factor to this problem is stress and its management.

Key words: association; depression; obesity.

## **Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina**

### ***Quais as associações entre depressão e obesidade?***

#### **RESUMO**

A perturbação depressiva e a obesidade são duas condições patológicas distintas, porém com bases fisiopatológicas comuns. Ao longo desta tese, serão abordadas as associações mais relevantes e consistentes entre estas duas doenças. São problemas de saúde com uma associação bidireccional. pelo que, uma intervenção terapêutica eficaz terá que ser realizada por uma equipa multidisciplinar composta por psiquiatras, endocrinologistas, psicólogos, nutricionistas e médicos de família. Fatores como a alterações a nível do eixo hipotálamo -hipofisário, a leptina, imunidade e até a flora microbiota de cada ser humano, aliados a questões associadas à sociedade competitiva em que vivemos, são apontados como possíveis relações entre os dois aspetos falados.

Palavras-chave: associação; depressão; obesidade.

## **Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina**

### ***Quais as associações entre depressão e obesidade?***

#### **SIGLAS E ACRÓNIMOS**

DALY - Disability Adjusted Life Years

DGS – Direção Geral de Saúde

DSM V – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V

EPACI – Estudo do Padrão Alimentar e de Crescimento Infantil

GBS – Global Burden of Diseases

HBSC – Health Behaviour in School-aged Children

IMC – Índice de Massa Corporal

INE – Instituto Nacional de Estatística

NCHS – National Center for Health Statistics

OMS – Organização Mundial de Saúde

WHO – World Health Association

WMH – World Mental Health

Luís Pires – FMUL

[Pires@campus.ul.pt](mailto:Pires@campus.ul.pt) | +351 93 7038181

# Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina

## *Quais as associações entre depressão e obesidade?*

### ÍNDICE DE TEMAS

ABSTRACT .....	2
RESUMO.....	3
SIGLAS E ACRÓNIMOS.....	4
I. INTRODUÇÃO .....	6
II. A IMPORTÂNCIA DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE .....	11
III. A HIPÓTESE DA LEPTINA.....	12
IV. ASPETOS RELATIVOS À IMUNIDADE .....	13
V. IMPORTÂNCIA DO POLIMORFISMO 5-HTT.....	14
VI. HIPÓTESE DA MICROBIOTA HUMANA.....	14
VII. A IMAGEM CORPORAL .....	15
VIII. ESTILOS DE VIDA E CONDIÇÕES SOCIO-ECONÓMICAS .....	16
IX. CONCLUSÃO .....	18
X. AGRADECIMENTOS .....	20
XI. BIBLIOGRAFIA .....	21

### ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração 1 - Classificação Internacional de obesidade de acordo com o IMC.....	7
Ilustração 2 - Fatores de risco ordenados por peso na carga de Doença segundo as doenças associadas em Portugal.....	9

Luís Pires – FMUL

# Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina

## *Quais as associações entre depressão e obesidade?*

### I. INTRODUÇÃO

A depressão é uma perturbação psiquiátrica frequente, que afeta cerca de 10% da população mundial, podendo ocorrer desde a infância até à idade adulta.<sup>[1]</sup>

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que em 2020 a depressão se torne na segunda doença causadora de maior incapacidade, depois da doença cardíaca, afetando cerca de 121 milhões de pessoas em todo o mundo. Há vários estudos que apontam para a associação entre esta doença e algumas comorbilidades como obesidade, disfunção cognitiva, hipertensão arterial, diabetes e doenças cardiovasculares.<sup>[2]</sup>

De acordo com Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V (DSM V), as perturbações depressivas podem ser agrupadas em perturbação disruptiva da desregulação do humor, perturbação depressiva major (incluindo episódio depressivo major), perturbação depressiva persistente (distímia), perturbação disfórica pré-menstrual, perturbação depressiva induzida por substâncias/medicamentos, perturbação depressiva devido a outra condição médica e outra perturbação depressiva não especificada.<sup>[3]</sup> Neste trabalho de revisão, será focada a perturbação depressiva, em geral, em adultos.

A obesidade é definida pela OMS como a acumulação anormal ou excessiva de gordura corporal que pode atingir graus capazes de afectar a saúde. Para a classificação, usa-se frequentemente o índice de massa corporal (IMC), que é uma razão simples entre o peso e a altura ( $\text{kg/m}^2$ ). Esta razão fornece a medida de obesidade mais útil a nível populacional.<sup>[2]</sup>

### *Quais as associações entre depressão e obesidade?*

**Ilustração 1** -Classificação Internacional de obesidade de acordo com o IMC.

Classificação	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Risco de Comorbilidades
Baixo peso	< 18.5	Baixo (mas risco aumentado de outros problemas clínicos)
Variação normal	18.5 – 24.9	Médio
Pré-obesidade	25.0 – 29.9	Aumentado
Obesidade Classe I	30.0 – 34.9	Moderado
Obesidade Classe II	35.0 – 39.9	Grave
Obesidade Classe III	≥ 40.0	Muito grave

OMS 2000

A classificação da OMS, de acordo com o IMC, é apresentada na ilustração 1: a obesidade é definida por um  $IMC \geq 30$ , mas inclui subdivisões. A classificação é baseada na associação entre IMC e mortalidade. Existe ainda uma boa relação entre as classes referidas de obesidade e o risco de comorbilidades.<sup>[2]</sup>

Várias fontes sugerem uma associação entre depressão e obesidade, embora os resultados não tenham sido consistentes. Está provado que a obesidade aumenta o risco de doenças cardiovasculares, acidentes vasculares cerebrais, diabetes mellitus tipo 2, inaptidão motoro-funcional, diminuindo a qualidade de vida, podendo ainda dar origem a sintomas depressivos.<sup>[4]</sup> Contudo, o mecanismo exato de como a obesidade aumenta o risco de perturbação depressiva e vice-versa, está ainda por esclarecer. Apesar destas doenças serem reconhecidas como problemas de saúde individuais, de carácter físico e natureza emocional, respectivamente, sabe-se que partilham mecanismos fisiopatológicos comuns, como a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise, alteração da glicose plasmática, resistência à leptina, produção de citocinas e redução de neurotransmissores.

## **Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina**

### ***Quais as associações entre depressão e obesidade?***

Segundo as estimativas obtidas pela *Global Burden of Diseases* para Portugal, cuja população remonta os 11 milhões de habitantes (INE), como se pode observar na ilustração 2, os fatores de risco que mais contribuem para o total de anos de vida saudável perdidos, pela população portuguesa, são: hábitos alimentares inadequados (19%), hipertensão arterial (17%), índice de massa corporal elevado (13%) e tabagismo (11%). Contudo, não se consegue aqui observar uma relação entre o IMC elevado e maior frequência de perturbações mentais e do comportamento, onde se incluem as perturbações depressivas. <sup>[2]</sup>

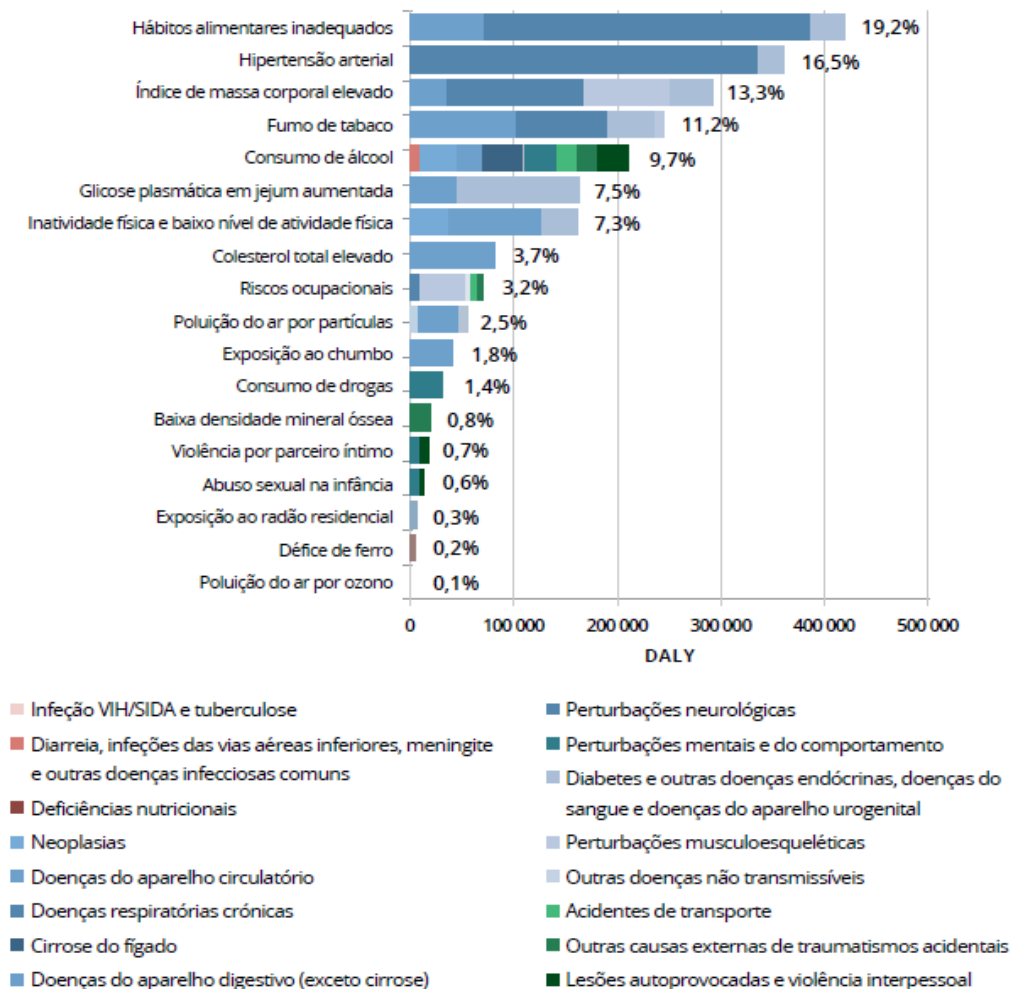
Neste trabalho de revisão da literatura, irão ser abordados tópicos respeitantes às evidências encontradas na relação entre perturbação depressiva e obesidade.



## Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina

### *Quais as associações entre depressão e obesidade?*

**Ilustração 2** - Fatores de risco ordenados por peso na carga de Doença (DALY em valor absoluto e percentagem) segundo as doenças associadas, ambos os sexos, Portugal, 2010.



Fonte: Elaborado pela DGS com base nos dados de Global Burden of Disease Study 2010. Dados para Portugal disponíveis em: <http://ghdx.healthdata.org/record/portugal-global-burden-disease-study-2010-gbd-2010-results-1990-2010> (acedido em 05/04/2016).

## **Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina**

### ***Quais as associações entre depressão e obesidade?***

#### **Objetivo**

Estudar a relação entre depressão e obesidade, no adulto.

#### **Metodologia**

Foi feita uma pesquisa bibliográfica de artigos publicados até abril de 2016, com a utilização da seguinte combinação de termos MESH: “depression”, “obesity” e “association”.

Foram pesquisados artigos científicos de revisão, meta-análises, estudos multicêntricos e estudos observacionais, nos últimos 10 anos na Medline/*Pubmed*, nas línguas inglês e português, que dissessem respeito à idade adulta.

Encontraram-se 52 artigos, dos quais foram excluídos pelo título 29, tendo sido lidos na íntegra 19 e os restantes excluídos pelo resumo.

Foram ainda pesquisadas informações em sites oficiais da Organização Mundial de Saúde, Direção Geral de Saúde e em livros da especialidade de Psiquiatria e Endocrinologia.

## **II. A IMPORTÂNCIA DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE**

Quando acontece algo que provoca stress, é libertada a hormona libertadora de corticotrofina (CRF), produzida pelo hipotálamo, o qual estimula a síntese de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) pelas células corticotróficas da adeno-hipófise, estimulando as glândulas supra-renais a produzir glicocorticóides. Os glicocorticóides, por sua vez, exercem um *feedback* negativo sobre o eixo hipotálamo-hipófise, inibindo a produção de CRF e ACTH. <sup>[4]</sup>

Devido ao aumento da resistência dos receptores dos glicocorticóides, a constante activação do eixo hipotálamo-hipófise em resposta ao stress é acompanhada por um aumento na secreção de cortisol <sup>[4]</sup>. Presume-se, contudo, que o cortisol tenha efeito sobre a gordura corporal. Quando ocorre um evento stressante o cérebro liberta CRH, que coloca o corpo em estado de alerta e provoca a liberação de adrenalina e cortisol, que ajudam a mobilizar hidratos de carbono e gordura para obter energia de modo rápido. Passado esse evento, a adrenalina dissipa-se, mas o cortisol permanece para reequilibrar o organismo, entre outras coisas, aumentando o apetite, na tentativa de repor as reservas perdidas. Sendo que há patologias, como a depressão, que colocam o indivíduo em constante de stress, julga-se que esta exposição ao cortisol a longo prazo pode levar a ganho de peso. <sup>[6,8]</sup>

Os níveis de cortisol estão frequentemente aumentados em indivíduos sujeitos a stress e deprimidos <sup>[4]</sup>. Esta elevação do cortisol aumenta a secreção de insulina que promove a acumulação de gordura abdominal. Estudos longitudinais mostraram que a depressão está associada a aumento de gordura abdominal e visceral, podendo assim estabelecer-se uma relação entre estes fatores. <sup>[6,8]</sup>

### **III. A HIPÓTESE DA LEPTINA**

A leptina é uma hormona peptídica. Primariamente julgava-se que seria produzida apenas pelos adipócitos, contudo, vários estudos têm sugerido a função da leptina no controle do balanço de energia e na regulação de outros processos fisiológicos, tais como reprodução e cognição. Julga-se, portanto, que o recetor de leptina é amplamente distribuído em áreas do cérebro envolvidas no controlo do humor e emoção, tais como o hipocampo, córtex e na amígdala. <sup>[11]</sup>

Estudos feitos neste âmbito têm concluído que poderá ser mais importante a capacidade de a hormona induzir efeito no recetor do que a sua concentração absoluta. <sup>[9, 11]</sup>

Sendo assim, a redução de sinalização para o sistema nervoso central poderá ser devida à insuficiência de leptina; ou à hiperleptinémia, associada à resistência funcional, tipicamente observada em pessoas obesas. <sup>[10]</sup>

Embora esta hipótese tenha vindo a ser corroborada por vários estudos, verifica-se com maior evidência para a relação entre depressão e obesidade abdominal. <sup>[10]</sup> As alterações imuno-metabólicas relacionadas com a obesidade abdominal pensa-se que possam ter um papel no desenvolvimento da resistência à leptina. <sup>[10]</sup>

A inflamação associada à obesidade pode desregular a ação hipotalâmica da leptina. Além disso, em modelos animais, parece que a proteína C-reativa, a proteína de fase aguda produzido por hepatócitos em resposta à estimulação de citocinas pró-inflamatórias, pode ligar-se diretamente à leptina e atenuar as suas funções fisiológicas. <sup>[10]</sup>

### *Quais as associações entre depressão e obesidade?*

A hipótese relacionada com níveis alterados de leptina, quer por aumento da resistência ou por diminuição da sua produção, parece ter influência na perturbação depressiva e na obesidade. [5, 10]

#### IV. ASPETOS RELATIVOS À IMUNIDADE

Entre os 40 e os 60 anos é pico de prevalência de obesidade e, simultaneamente, nesta fase da vida inicia-se um processo de declínio da eficácia imunológica do hospedeiro, tornando estes indivíduos particularmente vulneráveis a consequências de comorbilidades, nomeadamente da perturbação depressiva. [15]

Os mecanismos causais para as relações entre a ativação do sistema imune estimulada pelo stress e a depressão são desconhecidos, contudo, pesquisas recentes sugerem que podem desempenhar um papel importante. Os níveis de interleucina-6 e a resposta do fator de transcrição NF-kB surgem em resposta aguda ao stress e também têm demonstrado estar aumentados em pessoas com depressão. [14]

Vários estudos concordam que existe ativação do sistema imune pelo stress, ocorrendo, consequentemente, a síntese de espécies químicas reativas, que contribuem para os efeitos citotóxicos de agentes patogénicos. Em circunstâncias normais, o stress oxidativo intracelular é tamponado através da ação redutora de uma série de moléculas. No entanto, quando há ativação crónica destes mecanismos, pode existir stress oxidativo aumentado. Há estudos que têm mostrado não só aumento do stress oxidativo, mas também diminuição da capacidade antioxidante em pessoas com depressão. [14]

## **Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina**

### ***Quais as associações entre depressão e obesidade?***

#### **V. IMPORTÂNCIA DO POLIMORFISMO 5-HTT**

O transportador da serotonina 5-HTT desempenha um papel crucial na regulação da transmissão de serotonina em regiões do cérebro relacionadas com a regulação do humor, ingestão de alimentos, gastos energéticos e regulação do peso. <sup>[16]</sup>

O gene que codifica o transportador 5-HTT está localizado no braço longo do cromossoma 17. O polimorfismo 5-HTT influencia a eficácia da transcrição deste gene.

O alelo-S recessivo está associado a uma menor eficácia na transcrição do gene 5-HTT, resultando numa menor recaptação da serotonina, enquanto que o alelo-L dominante está associado a uma grande eficácia na transcrição do gene e, por consequência, uma maior recaptação da serotonina. O alelo-S tem sido associado a uma elevada sensibilidade a estímulos emocionais e sociais, ansiedade, sentimentos de culpa, hostilidade, agressividade, predisposição para depressão e um elevado risco de tentativas de suicídio em pacientes obesos. <sup>[16]</sup>

#### **VI. HIPÓTESE DA MICROBIOTA HUMANA**

A flora intestinal desempenha um papel importante na saúde do hospedeiro. O intestino humano aloja cerca de 100 biliões de células microbianas (microbiota), aproximadamente 2 quilogramas do peso total do hospedeiro que podem cursar em doenças infecciosas, inflamatórias e alérgicas. <sup>[17]</sup>

A dieta é um factor determinante na composição da nossa microbiota. Uma dieta rica em gordura pode alterar o perfil microbiota intestinal, aumentando as toxinas

## Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina

### *Quais as associações entre depressão e obesidade?*

endógenas, a inflamação sistêmica crónica de baixo grau e, em última instância distúrbios metabólicos. Por sua vez, uma dieta rica em frutas e legumes melhora a flora intestinal e, consequentemente, a microbiota humana.<sup>[17]</sup>

Estudos clínicos e laboratoriais recentes demonstraram que a microbiota humana, constituída por probióticos e microorganismos patogénicos, modula funções neuro-imunológicas do hospedeiro, encontrando-se em relação directa com depressão, ansiedade e disfunções ao nível da memória.<sup>[17]</sup>

Havendo alterações substanciais da flora intestinal provocadas por alimentação rica em gorduras, que pode conduzir a obesidade, pode haver posteriormente aparecimento de sintomas depressivos devido a esta desregulação.<sup>[17]</sup>

Em seres humanos, a administração de *L. casei* melhorou o humor e a ansiedade de adultos saudáveis com sintomas depressivos com alterações de peso.<sup>[17]</sup>

## **VII. A IMAGEM CORPORAL**

A imagem corporal parece ser um dos vários fatores que influenciam a relação entre obesidade e depressão, em particular no que diz respeito à percepção que o indivíduo tem do seu peso e a satisfação com a sua auto-imagem.<sup>[12]</sup>

A insatisfação com a imagem corporal está associada a stress emocional e a transtornos alimentares, com negligência de hábitos de vida saudáveis, nomeadamente redução do consumo de frutas e vegetais, assim como reduzida prática de exercício físico.<sup>[12]</sup>

### *Quais as associações entre depressão e obesidade?*

Num estudo conduzido por Frisco et al., usando uma escala própria, foram examinadas três amostras, constituídas por pessoas consideradas pessimistas, realistas e optimistas em relação ao seu peso corporal e, concluíram que os indivíduos pessimistas apresentavam um maior risco de perturbação depressiva. <sup>[13]</sup>

## VIII. ESTILOS DE VIDA E CONDIÇÕES SOCIO-ECONÓMICAS

A nutrição e o exercício físico, são as estratégias mais importantes na prevenção de obesidade, incluindo estratégias focalizadas no controle de peso e na satisfação da percepção da própria imagem corporal, reduzindo sintomas depressivos, em indivíduos simultaneamente obesos e deprimidos. <sup>[2]</sup>

Há estudos em grupos de mulheres que estabelecem relação entre baixo estrato socio-económico e obesidade e depressão. Ou seja, mulheres que possuem recursos limitados terão menos oportunidades de ter uma alimentação saudável, praticar exercício físico ou ter acesso a cuidados de saúde. Embora, os padrões socio-económicos possam significar uma associação forte entre depressão-obesidade, ainda não se conseguiu estabelecer uma relação causal. <sup>[18]</sup>

Foram encontradas evidências que suportam uma relação entre a percepção corporal das mulheres e a associação depressão-obesidade, que varia de acordo com o nível de escolaridade. Assim, mulheres obesas de estratos sociais mais elevados parecem ter maior risco de depressão. Outra possível explicação inclui o estigma. O preconceito acerca da obesidade pensa-se que poderá gerar estigma, já que os indivíduos poderão ser considerados os responsáveis pelo seu estado. Além disso, ser obeso pode trazer desvantagens económicas e sociais, na educação, no emprego e nos cuidados de saúde.



## **Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina**

### ***Quais as associações entre depressão e obesidade?***

Há indícios que mostram que o estigma relacionado com o peso, resulta em menor bem-estar psicológico e, possivelmente, depressão. <sup>[18]</sup>

## **IX. CONCLUSÃO**

Através desta revisão bibliográfica, concluímos que parece haver vários pontos comuns entre a perturbação depressiva e a obesidade. A obesidade está em muitos estudos relacionada com o aumento da incidência de perturbação depressiva. E vice-versa. A ciência caminha para uma enorme evolução de várias áreas, comuns e multifatoriais, que terá reflexo direto na Saúde Pública.

Contudo, ainda não está totalmente clarificada esta associação, tendo sido destacados vários fatores possivelmente modificadores da implementação da doença depressiva e da sua história natural e diagnóstico.

Sucintamente, a literatura sugere duas possibilidades para a ligação entre depressão e obesidade: um sujeito deprimido, devido a desregulação do sistema nervoso central e/ou estilos de vida com padrões viciados, parece ter maior probabilidade de desenvolver obesidade, ao longo do tempo e, por outro lado, a obesidade, devido aos seus efeitos negativos na imagem corporal e às suas consequências psicossomáticas, endócrinas, cardiovasculares, neurológicas, psiquiátricas, entre outras, pode resultar em depressão a longo termo.

Há que estabelecer compromissos políticos e sociais ao nível da prevenção primária e secundária da saúde. Destacam-se, no âmbito da prevenção primária, medidas essenciais como a regulação da flora intestinal (hipótese Microbriota), e o aumento do consumo de fruta e de vegetais; com a óbvia redução de sal e lípidos. Assim como, promoção de exercício físico e do envelhecimento saudável.

Concomitantemente, devem ser realizadas monitorizações, vigilâncias e rastreios, no que respeita a complicações da obesidade, diabetes, dislipidémia, perturbação

## **Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina**

### ***Quais as associações entre depressão e obesidade?***

depressiva, alcoolismo, tabagismo e cancro; que se perfilam como comorbilidades da perturbação depressiva e da obesidade.

Para combater eficazmente a perturbação depressiva associada a obesidade é necessária uma equipa de saúde multidisciplinar constituída por psiquiatras, endocrinologistas, psicólogos, nutricionistas e médicos de família geral e familiar.

Com o aumento da eficácia do diagnóstico da patologia depressiva e com o surgimento da epidemia do mundo civilizado, a obesidade, é importante conseguir travar fatores de risco modificáveis, como sejam o desequilíbrio de neurotransmissores químicos, os hábitos alimentares, a prática de exercício físico, a abstinência alcoólica, a cessação tabágica, a higiene do sono, as compulsões alimentares, a discriminação social e o preconceito.

Esta revisão bibliográfica veio alimentar a necessidade de continuar a realizar estudos populacionais, cada vez mais abrangentes, para esclarecer a inter-relação entre estas duas condições, potencialmente crónicas e fatais, com bases fisiopatológicas em comum. Mais investigação científica é premente e necessária, para combater este flagelo social que, mantém à data, obscuramente, uma relação incompleta.

## **Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina**

### ***Quais as associações entre depressão e obesidade?***

#### **X. AGRADECIMENTOS**

Agradeço ao meu Pai, à minha Mãe e à minha Irmã; por tudo.

A toda a minha família, sem exceção e, aos meus amigos, que estiveram sempre comigo.

Ao meu caro orientador, Professor Doutor Carlos Góis, por todo o apoio e experiência partilhada.

Ao Responsável da Unidade, uma reconhecida figura pública, Professor Doutor Daniel Sampaio, pelo seu exemplo de conduta, a qual tento seguir na minha vida quotidiana, lutando como um verdadeiro leão.

Ao restante júri, por me ajudar a melhorar o trabalho, arquitectando-o de forma mais coesa, médica e científica.

## Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina

### *Quais as associações entre depressão e obesidade?*

#### **XI. BIBLIOGRAFIA**

1. Pereira S., Saraiva C.B., Perturbações depressivas. In: Saraiva C.B., Cerejeira J., Psiquiatria Fundamental, Portugal; Lidel, 2014: 205-220.
2. World Health Organization; Health topics. Depression. (Consultado no site <http://www.who.int/topics/depression/en/>, a 10/01/2016).
3. DSM 5. Manual de Diagnóstico e Estatístico das Perturbações Mentais, 5ª Edição. Portugal; Climepsi, 2014.
4. Markowitz S., Friedman MA., Arent SM. Understanding the Relation Between Obesity and Depression: Causal Mechanisms and Implications for Treatment. Clinical Psychology science and practice 2008;Volume 15, Issue 1: 1–20.
5. Kurhe, Y., Mahesh, R. Mechanisms linking depression co-morbid with obesity: An approach for serotonergic type 3 receptor antagonist as novel therapeutic intervention. Asian J Psychiatr 2015;17:3-9.
6. Preiss, K., Brennan, L., Clarke, D. A systematic review of variables associated with the relationship between obesity and depression. Obes Rev 2013 Nov;14(11):906-18.
7. Salehi, M., Ferenczi, A., Zmoff, B. Obesity and cortisol status. Horm Metab Res 2005;37: 193–197.
8. Luppino F.S.; Leonore M.W., et al. Overweight, Obesity, and DepressionA Systematic Review and Meta-analysis of Longitudinal Studies. Arch Gen Psychiatry 2010;67(3):220-229

## Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina

### *Quais as associações entre depressão e obesidade?*

9. Milaneschi, Y., Simonsick, E. M., et al. Leptin, abdominal obesity, and onset of depression in older men and women. *J Clin Psychiatry* 2012;73 (9):1205-1211.
10. Milaneschi Y., Sutin A.R., et al. The association between leptin and depressive symptoms is modulated by abdominal adiposity. *Psychoneuroendocrinology* 2014 Apr; 42: 1–10.
11. Lu X.Y. The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity?. *Curr Opin Pharmacol.* 2007 Dec;7(6):648-52.
12. Roberts, R. E., Duong, H. T. Perceived weight, not obesity, increases risk for major depression among adolescents. *J Psychiatr Res* 2013;47(8):1110-1117. doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.03.019
13. Frisco M.L., Houle J.N., et al. The image in the mirror and the number on the in the United States. *JAMA* 2014;311:806–14
14. Shelton R.C., Miller A.H. Eating ourselves to death and despair: the contribution of adiposity and inflammation to depression. *Prog Neurobiol* 2010 August ; 91(4): 275–299.
15. Xiang X., An R. Obesity and onset of depression among U.S. middle-aged and older adults. *J Psychosom Res.* 2015 Mar;78(3):242-8.
16. Borkowska A., Bieliński M., et al. Effect of the 5-HTTLPR polymorphism on affective temperament, depression and body mass index in obesity. *Journal of Affective Disorders* 2015;184:193–197.
17. Lee Y.K. What could probiotic do for us? *Food Science and Human Wellness* 2014;3:47–50
18. Gavin, A.R., Simon G.E., et al. The association between obesity, depression, and educational attainment in women: The mediating role of body image dissatisfaction. *J Psychosom Res.* 2010 Dec; 69(6): 573–581.
19. Direcção Geral de Saúde (Consultado no site <http://www.dgs.pt>, a 10/01/2016);

## **Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina**

### ***Quais as associações entre depressão e obesidade?***

20. Rao A.V., Bested A.C., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome, Gut Pathog. 2009; 1: 6–12.
21. Appelhans, B. M., Whited, M. C., et al. Depression severity, diet quality, and physical activity in women with obesity and depression. J Acad Nutr Diet 2012;112(5), 693-698.
22. Carmo, I. et al. Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003-2005. Obes Rev 2008 Jan; 9(1):11-9.
23. Opel, N., Redlich, R., et al. Obesity and major depression: Body-mass index (BMI) is associated with a severe course of disease and specific neurostructural alterations. Psychoneuroendocrinology 2015; 51. 219-226.